UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1972 — N° .....

L'OXYTETRACYCLINE "MICRONISEE" DANS LE TRAITEMENT DE CERTAINES FORMES D'OSTEOMYELITE CHRONIQUE

THESE

POUR LE DOCOTRAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 1972

par

MAHROUR Amar

né le 22 Juillet 1941 à TIGZIRT

MEMBRES DU JURY

MM. B. MENTOURI : Professeur de clinique Chirurgicale — PRESIDENT

P. ROCHE : Maître de Conférences Agrégé (chirurgie)

G. DJILALI : Maître de Conférences Agrégé (chirurgie)

K. DAOUD : Maître de Conférences Agrégé (chirurgie)

— JUGES

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE [illegible] — N° [illegible]

ENDOTYSTOKACYCLINE : MICROSPHERES

ESSAIS DE TRAITEMENT DES FORMES PYOGENES

D'OSTEOMYELITE CHRONIQUE

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le [illegible] 1977

MAHFOUD Amar

né le [illegible] à [illegible]

MEMBRES DU JURY

Pres. M. MENOUNI - Maître de Conférences (Pharmacie)

P. MEKICHE - Maître de Conférences (Médecine)

M. DJAOUI - Maître de Conférences (Médecine) (Juge)

M. DAOUD - Maître de Conférences (Médecine)

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1972 — N° .....

L'OXYTETRACYCLINE "MICRONISEE" DANS LE TRAITEMENT DE CERTAINES FORMES D'OSTEOMYELITE CHRONIQUE

THESE

POUR LE DOCOTRAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 1972

par

MAHROUR Amar

né le 22 Juillet 1941 à TIGZIRT

MEMBRES DU JURY

MM. B. MENTOURI : Professeur de clinique Chirurgicale — PRESIDENT

P. ROCHE : Maître de Conférences Agrégé (chirurgie)

G. DJILALI : Maître de Conférences Agrégé (chirurgie)

K. DAOUD : Maître de Conférences Agrégé (chirurgie)

— JUGES

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, et selon la tradition d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je dédie cette thèse

A mon père

qui par son sacrifice constant, m'a permis d'embrasser cette carrière. Je ne saurai assez lui exprimer ma reconnaissance et ma profonde affection.

A ma mère

son affection a toujours été mon meilleur réconfort.

A mes frères et sœurs

A ma femme

A ma fille

A toute ma famille

A tous mes amis

A tous ceux qui me sont chers.

In memoriam

— MAHROUR Mohamed

— MAHROUR Ahmed

— RAMOUL Mohamed Ameziane

— RAMOUL Rabah

— KACI Saïd

— SEMMAR Abderrahmane

A Monsieur le Professeur MENTOURI

Monsieur,

Durant toutes nos études nous avons bénéficié de votre riche savoir, de votre bienveillante sollicitude et de votre inconditionnelle confiance.

Nous avons toujours trouvé chez vous et le maître et le guide.

Aujourd'hui vous nous faites l'honneur de présider notre thèse, preuve supplémentaire de votre extrême amabilité.

Puissiez vous accepter ce travail comme un humble hommage de notre infinie reconnaissance.

A Monsieur le Professeur ROCHE

Monsieur,

Nous avons eu la chance d'être directement votre élève au cours de notre stage à la clinique chirurgicale A. Nous avons pu apprécier la richesse et la rigueur de votre savoir.

Aujourd'hui vous nous faites l'honneur de juger notre thèse.

Puissiez-vous croire à notre infinie reconnaissance.

Au Docteur G. DJILALI

Maître de conférences agrégé

Depuis bientôt 10 ans votre amitié ne nous a jamais fait défaut . Prés de vous nous avons trouvé le plus grand secours dans les moments les plus difficiles.

Nous avons également profité de votre savoir, en particulier nous vous devons la plus grande partie de nos connaissances en chirurgie.

Nous vous devons le sujet de notre travail, travail pour lequel vous avez bien voulu consacrer une partie de votre temps.

C'est le jour pour nous de vous exprimer toute notre reconnaissance et de vous prier de nous conserver votre trop précieuse amitié.

Au Docteur K. DAOUD

Maître de conférences agrégé

C'est pour nous aujourd'hui un grand plaisir de le voir siéger parmi nos juges.

Il nous a toujours entouré de sa sollicitude la plus affectueuse.

Ses qualités humaines autant que sa haute valeur professionnelle, sont pour nous un précieux exemple.

Qu'il veuille bien croire en notre profonde reconnaissance et sincère attachement.

Au Docteur K. DAOUD

Maître de conférences agrégé

C'est pour nous aujourd'hui un grand plaisir de le voir siéger parmi nos juges.

Il nous a toujours entouré de sa sollicitude la plus affectueuse.

Ses qualités humaines autant que sa haute valeur professionnelle, sont pour nous un précieux exemple.

Qu'il veuille bien croire en notre profonde reconnaissance et sincère attachement.

A mes Maîtres des Hôpitaux

Monsieur le professeur LEBON

Monsieur le professeur ILLOUL

Monsieur le professeur CHITOUR

Monsieur le professeur BERRAH

Monsieur le professeur BENMILOUD

Monsieur le professeur KLOUCHE

A tous ceux qui nous ont aidé à réaliser ce travail.

Au personnel des services où nous avons effectué nos stages

A monsieur et madame DJILALI en témoignage de mon amitié et pour vous exprimer tout ce que je ne sais pas dire de vive voix.

A mon ami le Docteur Miloud BELKAID sans qui cette thèse n'aurait pas pu être réalisée.

A mon ami Lounès KELLAL qui m'a permis de remettre ce modeste travail dans les délais prévus.

Ce n'est pas assez de compter les expériences, il faut les peser et assortir ; il faut les avoir digérées et alambiquées, pour en tirer les raisons et conclusions qu'elles portent

Montaigne

INTRODUCTION

Il peut paraître fastidieux et sans intérêt de revenir sur une aussi vieille question que l'ostéomyélite chronique d'origine hématogène: les observations en sont de plus en plus rares dans la littérature médicale. Tous ses pôles d'intérêt semblent, de prime abord, rebattus.

En fait, dans notre pays, l'ostéomyélite chronique (O.M.C.) pose de très nombreux et de très graves problèmes.

C'est une affection fréquente. Elle engendre une invalidité prolongée. Frappant l'adolescent et le jeune enfant, elle désespère le malade, perturbe sa scolarité pour menacer, souvent irrémédiablement, son avenir social.

Entraînant des hospitalisations multiples, c'est une maladie de traitement onéreux. Ce traitement, qu'il soit médical ou chirurgical, est rarement satisfaisant: Infection froide, où les antibiotiques n'ont que très peu ou pas d'action, l'O.M.C. entraîne souvent le chirurgien vers des actes d'importance considérable, d'importance quasi "carcinologique"

Enfin, se présentant en des localisations variables, sous des aspects multiples et parfois déroutants, l'O.M.C. pose des problèmes diagnostics souvent très difficiles.

Confrontés quotidiennement aux manifestations de cette affection, nous sommes, à priori, intéressé par

toute nouvelle thérapeutique proposée en vue d'en diminuer la mortalité.

Nous avons eu ainsi à examiner les possibilités offertes par l'oxytétracycline, antibiotique à large spectre, présentée sous une forme particulière, micronisée: il s'agit de microcristaux insolubles, administrés en suspension par voie parentérale.

Avant d'exposer nos résultats et notre attitude thérapeutique actuelle, où l'oxytétracycline micronisée tient une grande place, nous aurons à rappeler quelques notions de physiopathologie, d'anatomie pathologique et thérapeutiques.

Nous essayerons de justifier pourquoi nous nous sommes éloigné des règles en usage dans les pays où l'O.M.C. est une affection rare en détaillant notre attitude devant une maladie, pour nous, trop vivante.

o

o o

o

H I S T O R I Q U E

Invalide, suppurant, résigné, le porteur d'O.M.C. a longtemps rebuté la plume des Auteurs.

Depuis longtemps, il était connu, ce porteur de fistules multiples et tenaces, par où faisait issue, de temps en temps, un petit fragment "d'os mort".

HIPPOCRATE savait déjà faire l'ablation des séquestres osseux ainsi apparus. Mais, l'OMC est restée longtemps confondue au milieu des manifestations de toutes les suppurations chroniques et autres "caries de l'os".

Il faudra attendre l'influence de l'esprit des Encyclopédistes pour qu'une première description, scientifiquement valable, apparaisse. On la doit à DAVID (de Rouen) à propos de l'abcès central de l'os (1762).

Près d'un siècle se passe avant d'avoir la description magistrale de BRODIE (1845).

Les connaissances s'accumulent alors de façon disparate.

En 1874, OLLIER et PONCET décrivent une forme tout à à fait curieuse d'abcès ossifluent: la périostite albumineuse.

Et c'est l'époque anatomo-clinique et l'ère pasteurienne. Peu à peu sont individualisées les formes que nous rencontrons encore aujourd'hui.

L'agent étiologique majeur: le staphylocoque, est découvert par PASTEUR lui-même dans ce véritable "furoncle de l'os" (1880). La plupart des Auteurs admettent alors cette étiologie.

COLZI, en 1889, démontre la voie d'acheminement du germe vers l'os: Le sang.

Les travaux deviennent ensuite nombreux: la forme hyperostosante et nécrosante est individualisée par TRELAT (1885). Huit ans plus tard, apparaît la forme sclérosante non suppurée.

Les ostéites diaphysaires sont décrites en 1829. Enfin, en 1937, MOULONGUET complète le tableau des ostéomyélites éburnantes chroniques.

Entre temps, les très importants travaux de LANNELONGUE démontrent que, si le staphylocoque est très souvent rencontré, d'autres germes peuvent être responsables: streptocoque, Ebert, etc...

La fréquence des publications ayant trait à l'ostéomyélite aigue diminue considérablement après la fin de la deuxième guerre mondiale: c'est que les antibiotiques sont apparus. Les Auteurs se passionnent alors pour l'ostéomyélite aigue et sur le moyen de la guérir en prévenant ainsi l'apparition de la plupart des formes chroniques.

En Europe, en Amérique du Nord, les résultats paraissent rapidement satisfaisants: l'ostéomyélite aigue perd alors de sa gravité et disparaît à peu près complètement.

Les hopitaux sont cependant encombrés par les pseudarthroses infectées, les ostéites traumatiques, rançon de la guerre qui vient de se terminer. Les orthopédistes édictent alors les règles de la chirurgie de l'os infecté: MERLE d'AUBIGNE, en France, ORR, LORD, KULOWSKI et d'autres aux Etats-Unis.Ces règles seront étendues au traitement de l'OMC d'origine hématogène.

Toutefois, avant d'analyser ces méthodes, il nous paraît indispensable de faire un rappel anatomo-clinique et physio-pathologique de l'ostéomyélite en général.

o
o o
o

A N A T O M I E P A T H O L O G I Q U E

Les formes anatomiques de l'ostéomyèlite aigue sont si rarement observées sous le microscope que l'on est réduit à citer les travaux de l'époque de BROCA, LANNELONGUE et LEVEUF.

Nous exposerons d'abord les faits observés par ces Auteurs pour ensuite en donner les différentes interprétations.

LES FAITS.

- Pour BROCCA:

- Dès la période de congestion, on voit des lésions diffuses atteignant tous les éléments de l'os.

-. Epaissi, facile à décoller, les périoste est rouge, sous une couche infiltrée de sérosité, quelquefois de suffusions sanguines. Parfois même, se fait une véritable collection hémorragique.

-. Sous le périoste, l'os sous-jacent apparaît plus coloré que normalement, les orifices vasculaires élargis créent un piqueté rouge.

-. Sur une coupe longitudinale, on voit que les lésions ont leur maximum à la face diaphysaire du cartilage conjugal. La moelle est d'un rouge vineux aussi bien dans le canal central que dans les aréoles du tissu spongieux. Cette moelle est plus ferme que normalement et, par prolifération de ses éléments revenus à l'état embryonnaire, par diapédèse, elle augmente de volume dans les aréoles rapidement élargies par l'ostéite raréfiante.

- La deuxième période, est marquée par la suppuration survenant 24 à 48 heures après le début.
Un abcès sous-périoste se forme, décollant la gaine à la fois en hauteur et en circonférence. Le pus, d'abord fluide, devient bien lié, souvent mêlé de goutelettes huileuses. D'ordinaire, la poche crève et l'abcès se propage dans les parties molles.

Dans la moelle, le pus est par places, collecté en de petits abcès et, souvent, il remonte très haut jusqu'à l'autre bout de l'os.

- LEVEUF fait état principalement de trois pièces de résection précoce: au 3ème, 5ème et 6ème jour.

1) Pièce du troisième jour:

. Sur une coupe transversale diaphysaire: un abcès creusé dans la partie interne de la corticale avec une zone d'os complètement détruit,indépendant de la moelle bien que contigu, séparé de l'extérieur par une couche corticale épaisse.

Canaux de Havers dilatés sans suppuration.
Moelle centrale saine.

. Sur une coupe transversale mais plus basse, :
Plus gros abcès cortical.
Canaux de Havers dilatés, certains contenant du pus.

. Sur une coupe longitudinale:

Un foyer de suppuration sus-métaphysaire logé dans la corticale, entouré de canaux de Havers dilatés en état de réaction inflammatoire. A ce niveau, la moelle est intacte.

Plus près de la métaphyse, existe une zone d'altération médullaire où toute structure reconnaissable a disparu.

2) Pièce du 5ème jour:

. Sur une coupe transversale diaphysaire :

Un gros abcès intracortical ouvert dans l'espace sous-périoste mais indépendant de la cavité médullaire. La corticale diaphysaire est engainée par un os jeune de néoformation.

Les canaux de Havers avec des vaisseaux congestionnés mais non thrombosés.

. Sur une coupe transversale métaphysaire :

Moelle remaniée à trame inflammatoire occupée en son centre par un abcès volumineux et ponctuée ailleurs de micro-abcès disséminés.

. Sur une coupe longitudinale de la métaphyse:

Moelle distale peu altérée avec quelques trainées verticales inflammatoires.

La zone sus-métaphysaire est plus touchée.

Moelle progressivement abcédée à mesure que l'on remonte.

Gros abcès cortical sur la diaphyse.

3 3) Pièce du 6ème jour.

. Sur une coupe transversale diaphysaire basse.

Un petit abcès intracortical au niveau d'un gros vaisseau thrombosé. La suppuration péri-vasculaire a déjà détruit une partie de la corticale osseuse mais sans ouvrir de communication.
Moelle intacte.

. Sur une série de coupes sous-jacentes:

Moelle de plus en plus inflammatoire avec vaisseaux congestionnés sans suppuration franche.

Donc, les travaux de LEVEUF ont établi :

1) L'existence fréquente de foyers suppurés corticaux susceptibles de s'ouvrir très rapidement dans l'espace sous-periosté.

2) L'existence de foyers médullaires principalement sus-métaphysaires ou métaphysaires disséminés.

3) L'existence de réactions inflammatoires étendues dont les vaisseaux haversiens sont le siège et le moyen donnant à l'os un aspect poreux caractéristique.

4) L'existence de thromboses suppuratives susceptibles de frapper ces vaisseaux haversiens et d'entrainer la formation de séquestres.

LES INTERPRETATIONS.

- Pour LANNELONGUE.

Le point de départ est métaphysaire et l'infection se propage sous tension dans le canal médullaire inextensible - d'où l'indication de la trépanation.

- Pour NOVICKI, l'infection prend naissance dans le système vasculaire sous-périosté principalement métaphysaire et le décollement périostique joue le rôle essentiel.

- Pour WILENSKY, l'infection se localise initialement sous forme d'embolie , de thrombose, sur un des systèmes artériels de l'os - la séquestration frappe le territoire thrombosé.

- Pour LEVEUF, la localisation primitive se situe dans la corticale osseuse autour de l'artère nourricière. Autour de ce foyer, se produit une réaction inflammatoire dont les vaisseaux haversiens sont le siège et dont la décalcification par halistérèse (résorption lisse, diffuse, par hyperhémie rendant l'os poreux) est la conséquence.

o
o o
o

A fréquenter quotidiennement l'ostéomyélite chronique , a nous aussi il est apparu que les conceptions classiques ne rendent pas compte de la multiplicité et de la complexité des formes rencontrées. De même, aucune thérapeutique, aucune recette transmises ne nous ont satisfait.

Des questions nombreuses nous paraissent rester sans réponse logique :

Nous ignorons la réaction primitive de chacun des constituants de l'os squelettique : périoste, os compact ou spongieux, moelle hematopoiétique, lorsqu'ils sont infectés :

-Ainsi, l'abcès central de l'os, est peut-être un véritable furoncle aigue, ce mini-foyer, comme son homologue des parties molles s'accompagne de douleur, et d'une réaction générale modérée. La pauvreté des signes locaux pourrait être due à l'enfouissement de ce foyer sous les parties molles et la corticale de l'os. Se manifestant de façon beaucoup moins riche que l'ostéomyélite aigue, l'abcès de Brodie a peut-être été abusivement classé parmi les ostéomyélites chroniques d'emblées.

De même rien n'explique les différences entre les formes éburnante et hyperostosante. Pourtant, la réaction du perioste vers l'hyperostose semble vouloir reconstituer rapidement un fût osseux interrompu : ceci est net lorsque un volumineux sequestre ampute largement une diaphyse, lors d'une ostéomyélite chronique prolongée. Tandis que la forme éburnante, où l'os change plus de transparence et de consistance que de forme, pourrait être la manière dont la sclérose de l'os se manifeste, pour limiter, comme toutes les coques d'abcès, l'infection.

L'ostéomyélite chronique, affection froide s'accompagne doivent d'une augmentation de la chaleur locale en regard du foyer. Et elle est sujet aussi à des poussées, des "réchauffements.

Peut-on logiquement imputer au germe retrouvé dans le pus, dans l'intervalle des poussées, la responsabilité de l'entretien de la suppuration?

Ne s'agirait-il pas plutôt d'un pus de lyse osseuse, habité par des germes de passage, provenant des diverses bactériémies naturelles?

Lorsqu'il s'agit de surinfection par des germes virulents, l'inflammation apparait.

pseudarthroses traumatiques infectées et confondent les deux maladies dans le même traitement".

Ainsi à la suite de l'école américaine, l'école française recommande actuellement :

-stricte immobilisation plâtrée, prolongée.
-antibiothérapie massive, par voie intramusculaire et intraveineuse associées
-interventions chirurgicales.
-obligatoirement larges
-comblement des cavités
-fermeture cutanée
-proscription de tout corps étranger au contact de l'os (mèches iodoformée ou grasse).

Cette chirurgie majeure, bien qu'elle soit pratiquée sous garrot et précedée d'une préparation générale soigneuse entraine tout de même quelques accidents mortels, non imputables à l'anesthesie.

Ce traitement fut-il parfaitement conduit n'a pas entrainé les résultats escomptés. Dans tous les pays, la recherche d'un traitement meilleur continue : la ressection sous periostée avec greffe immédiate de la diaphyse desinfectée a été proposée.

Tous les modes de desinfection ont été publies : lavage à l'éther ou au dakin, bains d'antibiotiques, brossage au savon de Marseille, ébullition enfin.

Les dernières méthodes préconisées semblent être le renouveau de l'irrigation-drainage et la chimiothérapie régionale par voie intra-artérielle.

Pour empêcher l'évolution des formes aigues sévères vers la suppuration prolongée, LEVEUF et Michel BECHET, en 1926, remettent à la mode la résection sous-périostée déjà utilisée par VIGAROUX en 1761, HOLMES en 1866.

De 1936 à 1943 cette résection conserve de nombreux partisans comme en témoignent les discussions à l'académie de chirurgie. SORREL insiste sur ses modadalités : la résection doit être précose, précéder l'apparition radiologique du séquestre.

C'est donc un traitement de l'ostéomyélite aigue.

Nous voyons donc, qu'avant l'ère des antibiotiques les médecins confondent les phases aigues et chroniques : l'ostéomyélite est une affection qui tue, tous les gestes sont permis pour sauver la vie du malade. En cas de survie, la suppuration et l'éventuelle fracture "pathologique" entrainerait de toute façon à l'amputation.

Ainsi tous les soins sont consacrés essentiellement à protéger la vie du malade lors de la phase aigue.

Empêcher la suppuration chronique est certes souhaité, mais secondairement.

Hormis les tentatives de pyretotherapie de LEVEUF, l'ostéomyélite chronique reste justiciable de la séquestrectomie, de l'incision des abcès des parties molles, de l'amputation....

Avec l'apparition des antibiotiques et pour une courte période, la confusion s'accroit. Les brillants succès obtenus par la pénicilline sur la phase aigue sont extrapolés à l'ostéomyélite chronique. En vain.

TRUETA propose alors de revenir aux interventions limitées, précoces, sous couvert d'antibiotiques pour "décongestionner la métaphyse malade et mettre à l'abri des accidents de nécrose". Le succès est loin d'être constant.

Devant tous ces echecs, l'ostéomyélite aigue ayant perdu sa primauté, les auteurs sont conduits a accorder aux problèmes de l'ostéomyélite chronique la plus grande importance : ils les assimilent à ceux des

Chez un malade sans aucun antécédent, apparaît une collection d'une importance lentement croissante et pouvant atteindre des dimensions considérables. Cette collection se développe dans les régions qui lui offrent le moins de résistance. Hormis le relief et le "poids" de cette collection, aucune manifestation: pas de douleur ni d'impotence. La ponction exploratrice ramène un liquide citrin, poisseux, "albumineux".

Les radiographies, soigneusement pratiquées, pourront mettre en évidence des lésions très minimes au niveau de la corticale de l'un des os tangents à la collection.

La seule perturbation biologique semble être une hypergamma-globulinose surtout évidente sur le liquide de cet abcès froid particulier (J. FERRAND).

Au fur et à mesure que ces différentes formes étaient individualisées, les Auteurs s'attachaient à mettre au point des méthodes thérapeutiques qu'ils voulaient, enfin, efficaces.

L'ablation du séquestre était, à l'évidence, insuffisante pour guérir les malades. Depuis HIPPOCRATE, c'était la seule méthode directe et logique si l'on néglige l'application des larves de mouches dont la présence n'était pas toujours due à la sollicitation du thérapeute. Dès que ces conceptions étiopathogéniques progressent, les chirurgiens essaient d'en tirer profit.

A la théorie de la myélite primitive, LANNELONGUE propose la trépanation. "La trépanation de l'os est la seule méthode dont l'opportunité est une médication indéniable : elle est la plus rationnelle et absolument inoffensive".

Cette théorie est ensuite battue en brèche par LEXER (ALLEMAGNE) , CRILE et WILENSKY (U.S.A.). Ils incriminent des embols septiques dans la constitution du sequestre, l'infection n'étant qu'un épiphénomène, cette dernière serait incapable, seule, de provoquer une nécrose.

En conséquence toute trépanation serait nuisible et risquerait d'augmenter les dégâts.

D'où une série de méthodes :

- -Trépanation limitée.
- -Trépanation retardée.
- -Abstention à la période aigue.
- -Evacuation tardive de l'abcès collecté.

L'OSTEOMYELITE CHRONIQUE D'EMBLEE

Elle est classiquement beaucoup plus rare. En fait, si l'anamnèse ne retrouve pas les signes bruyants de l'ostéomyélite aigue, peut-être, ces signes ont-ils été très discrets ou simplement oubliés par une mémoire trop jeune. Cette ostéomyélite chronique d'emblée est décrite sous quatre formes :

-La forme hyperostosante et nécrosante et la forme éburnante ou sclérosante, se manifestent cliniquement par les mêmes signes locaux et généraux déjà cites.

Radiologiquement, on a un os élargi irrégulièrement sur une hauteur souvent assez grande. Cet élargissement est constitué d'os irrégulièrement dense, comblant le canal médullaire ; rarement, sur le cliché simple, mais à l'aide de tomographies, on peut déceler des cavités plus ou moins dispersées pouvant contenir de tout petits séquestres. A la périphérie, l'os périostal peut laisser voir des couches concentriques.

-La forme éburnante, se caractérise par un os très épais dont la transparence aux rayons est quasi-nulle et où il n'est plus possible de mettre en évidence la structure trabéculaire habituelle.

-L'abcès central de l'os de BRODIE, se distingue beaucoup mieux des précédentes. Chez un adolescent, apparaît une douleur qui peut être intense, siègeant sur la diaphyse d'un os, elle n'est pas influencée par le repos, au contraire, il existe une exacerbation nocturne. La fièvre est inconstante; l'examen est pauvre, la biologie souvent muette.

Le diagnostic radiologique est fait, au besoin, sur des tomographies : géode plusou moins nette, centro-osseuse, accompagnée d'une réaction de voisinage, soit sous forme d'une densification limitante, soit sous l'aspect d'une petite réaction périostique.

-La dernière manifestation de l'ostéomyélite chronique est d'emblée, la plus curieuse et la plus rare. Il s'agit de la périostite albumineuse d'OLLIER et PONCET dont quatre cas seulement ont été publiés en langue française depuis 1934.

RAPPEL DE L' O S T E O M Y E L ITE C H R O N I Q U E

Nous avons limité notre sujet à l'ostéomyélite chronique d'origine hématogène.

Ce terme est, certes, critiquable mais il nous permet d'éliminer les ostéomyélites chroniques par inoculation septique directe de l'os et toutes les manifestations d'origine traumatique.

Notre cadre se limite aux ostéomyélites prolongées et aux ostéomyélites d'emblée chroniques.

L'OSTEOMYELITE CHRONIQUE PROLONGEE.

Elle est la forme la plus simple à définir : c'est la conséquence d'une ostéomyélite aigue mal ou non traitée.

Après la résolution de la crise aigue, des signes locaux discrets persistent. Des radiologies échelonnées montrent la constitution d'un séquestre, segment d'os ischémié, nécrosé, isolé par les thromboses vasculaires infectieuses de la phase aigue.

Le périoste réagit par apposition de couches d'os nouveau. L'aspect radiologique typique est réalisé : une hémi - diaphyse élargie plus ou moins symétriquement, constituée d'os dense, autour d'une cavité de taille variable; cette cavité renferme un séquestre déchiqueté, "gothique". Cette cavité est reliée à l'extérieur par un ou plusieurs trajets fistuleux.

Quelquefois, la persistance du processus est en relation avec la constitution d'un abcès à parois rigides et épaisses, au contact de l'os, enfermant des débris nécrotiques qui entretiennent la suppuration (LAURENCE).

Les signes locaux sont essentiellement une douleur modérée, le segment de membre atteint étant plus ou moins tuméfié et impotent. Les fistules sont irrégulièrement productives, les signes généraux sont absents, la biologie est muette: la numération et formule sanguine souvent normales; seule, la vitesse de sédimentation est perturbée.

2- L'évolution physio-pathologique commune à toutes les staphylococcies.

Elle se caractérise par deux phases:

- la phase diffusante: se caractérise par l'ouverture du foyer infecté; le staphylocoque passe dans la circulation générale pour entretenir un état septicémique avec ses phénomènes généraux: température élevée.....

- la phase de localisation, se produit essentiellement sous l'influence des thromboses vasculaires transformant le foyer ouvert en foyer fermé, évitant ainsi la diffusion du staphylocoque et se traduisant par la négativation des hémocultures et une diminution des phénomènes généraux (on conçoit donc, facilement, l'intérêt d'administrer des antibiotiques avant le passage à cette phase, c'est-à-dire, avant l'apparition du foyer fermé).

Cependant, cette barrière due à la thrombose est très fragile, ce qui rend impérative l'immobilisation plâtrée dès le début de la maladie.

3- Conséquences physiopathologiques propres à la localisation osseuse.

L'absence de"contraction granuleuse" au niveau du tissu osseux entretient la rétention nécrotique, en rendant même impossible l'évolution habituelle des foyers inflammatoires.

De plus, la thrombose vasculaire accroît les difficultés. En définitive, même si le séquestre osseux est évacué, soit spontanément, soit chirurgicalement, il restera une cavité à parois rigides et toujours mal drainée.

°
° °
°

P H Y S I O P A T H O L O G I E

La physiopathologie de l'ostéomyélite chronique semble relever plus de l'imagination ou de l'interprétation des différents Auteurs que de l'observation ou, à plus forte raison, de la reproduction expérimentale des faits. Ceci est dû à la malconnaissance de la physiologie de l'os normal. On débouche ainsi sur des explications confuses ou dogmatiques quand il s'agit de l'ostéomyélite aigue, confusion encore accrue par l'absence ou l'extrême rareté des pièces de résection.

Quant-à l'ostéomyélite chronique, la multiplicité des formes anatomiques ou évolutives, les difficultés de l' examen microscopique, la fragilité du "montage" physiopathologique, conduisent à la rareté des informations et à leur peu satisfaisante interprétation.

Cependant, malgré les"failles physiopathologiques" malgré cette complexité qui a fait dire à LAURENCE que "toute ostéomyélite évoluée est une sorte de puzzle mouvant qu'il demeure délicat d'ordonner"; trois points font l'unanimité des physiopathologistes:

1- L'origine du staphylocoque.

Le staphylocoque parvient à l'os par la voie sanguine. Son acheminement est assuré par une bactériémie qui n'est jamais détectée avant l'éclosion des accidents.

Le point de pénétration de l'os est variable, apparent dans un quart des cas (furoncle, impétigo).

La colonisation de l'os par le staphylocoque n'est pas un phénomène passif mais se fait grâce à une intense activité hématopoïétique et des sinus. " C'est d'une entreprise cellulaire active que naît l'ostéomyélite " (LAURENCE).

Cette colonisation si, en dehors des douleurs dites de croissance, elle passe cliniquement inaperçue, elle laisse cependant des traces anatomo-pathologiques sous forme de microlésions , de petites rétentions nécrotiques, de petites séquestrations.

Ainsi, l'ostéomyélite à grand fracas, cliniquement reconnaissable, prend souvent naissance à partir d'une lésion préalablement constituée dans l'os lui-même.

Mais il existe surement des infections virulentes à manifestations chroniques : la tuberculose, comme l'a montré Martini, peut se manifester sous toutes les formes radiologiques possibles, simulant l'ostéomyélite chronique d'emblée,reputée due au staphylocoque. Hors du bactériologiste particulièrement qualifié, seuls des germes "banaux" seront retrouvés.

De même il doit exister plus souvent d'autres germes difficiles à deceler, telles les brucelles.

Ces dernières remarques pourraient contribuer à expliquer l'inéfficacité des antistaphylococciques administrés systématiquement.

"Les barrières de l'infection", terrain déficient , joints à l'action atrophiante du plâtre - Ce qui ramène le débit vasculaire au débit minimal, et supprime l'action trophique sur l'os du tonus musculaire- ajoutent à l'inéfficacité du traitement médical.

Dans des travaux précédents, nos maîtres ont exposé les aspects de l'ostéomyélite chronique que nous rencontrons. Il semble que la première particularité se remarque à propos de l'âge des malades. En dehors d'un pic de fréquence avant dix ans, qui n'est pas classique, le nombre des sujets diminue lorsque l'âge dépasse 25 ans : malgré le pessimisme des thérapeutes, la maladie tendrait à disparaitre, à guerir avec l'âge . IL faudra s'en souvenir au moment de décider d'une intervention majeure.

Nous ne reviendrons pas sur la fréquence absolue de l'ostéomyélite chronique qui est grande : mais c'est le lieu de signaler l'état général déficient de tous nos patients, dont les hématies sont en moyenne au nombre de quatre millions tandis que si la protidemie est autour de 75 grammes par litre, le taux des albumines est le **plus** souvent inférieur à 50. Ces malades présentent des localisations multiples dans plus de 15 % des cas, dont six portent deux foyers et cinq, trois foyers.

Dans près d'un tiers des cas, les atteintes sont pandiaphysaires : le handicap du malade en est majoré, celui du chirurgien aussi.

Quant aux localisations, le grand nombre de cas d'ostéomyélite chronique retentit sur le nombre des formes rares : tous les os peuvent être atteints ; les "talalgies", les entorses de la cheville pourront reveler des ostéomyélites chroniques du calcanuéum, de l'astragale....

Les aspects géodiques sont courants. Nous avons déjà dit combien il nous paraissait difficile de tout mettre dans le cadre des abcès de Brodie. Bien des lèsions ne présentent pas le liséré limitant, d'autres ne sont pas trop douloureuses, beaucoup surviennent sur un os déjà malade et porteur de lésions considérables.

Malgré la gravité des lésions, surtout au membre inférieur, chez des enfants turbulents et traités tardivement, le nombre des fractures "pathologiques" nous est apparu peu élevé : moins de dix %. Quelquefois ces fractures se compliquent de pseudarthroses. Dans ces cas il est fréquent de retrouver la trace d'un geste chirurgical, peut-être intempestif.

Trois fois, depuis I962 a été rencontrée la rarissime Periostite Albumineuse d'Ollier et Poncet.

L'ensemble de ces considérations nous a conduit au protocle thérapeutique suivant.

-L'immobilisation plâtrée est refusée, pour les raisons exposées plus haut. Bien entendu, dans tous les cas où la continuité de l'os est menacée, à plus forte raison s'il y a fracture, l'appareil platré reprend tous ses droits.

-L'antibiothérapie est indispensable, dans tous les cas, en tenant compte de la spécificité, lorsque le germe est formellement identifié. Nous nous étendrons tout à l'heure sur la place de l'oxytétracycline micronisée.

-La chirurgie est indiquée, formellement chaque fois qu'il existe un abcès à évacuer, un sequestre évident à extraire.

Toutes les fois que l'abcès de Brodie se présente dans sa forme complète, c'est à dire cavité centro-osseuse cerclée à la radio, accompagnée de douleurs intolérables a predominance nocturne, la trepanation doit être faite, rapidement.

Il reste tous les cas où les lèsions sont différentes : pandiaphysites, éburnantes ou hyperostosnates, où les sequestres sont absents, indecelables avec certitude, ou bien trop nombreux et de très petite taille.

Il reste les séquestres pour lesquels l'espoir d'une rehabitation n'est pas encore exclu.

Il y a enfin ces malades porteurs de foyers multiples et pour lesquels la chirurgie necessiterait des agressions en trop grand nombre.

Bien entendu, il y a aussi tous les cas des malades pour lesquels une opération, quelle que soit son importance, a déjà été pratiquée, sans que la suppuration ou les douleurs en aient été diminuées.

Tous ces cas seront soumis à l'oxytetracycline micronisée, le recours à la chirurgie large, la "saucerisation", étant toujours possibles.

o
o o
o

L'OXYTETRACYCLINE MICRONISEE

Parmi les antibiotiques utilisés en thérapeutique les tétracyclines sont surement les plus demandés : Spectre large, faible toxicité primaire.

Bien qu'elles forment un groupe très homogène les tétracyclines comptent plusieurs représentants = chlortétracycline, tétracycline et oxytétracycline.

L'oxytétracycline a été découverte par Finlay en 1950.

Nous avons pu disposer d'une forme particulière présentée en microcristaux:"micronisée" *, insoluble dans les véhicules d'administration parentérale habituels.

Cette oxytétracycline micronisée permet des applications nouvelles en clinique tant du point de vue des indications et du mode d'activité, que de l'administration et de la posologie.

L'oxytétracycline-base qui sert à la préparation de la forme micronisée est obtenue, comme tous les antibiotiques naturels, par la méthode de fermentation.

La souche utilisée est le streptomyces rimosus.

La préparation industrielle est faite en culture submergée dans des cuves de grande capacité. Le milieu équilibré en glucides, azote organique, lipides, facteurs de croissance, sels minéraux et substances, tampons, et ensemencé d'un inoculum. Les conditions de fermentation, aération, température, stérilité et pH doivent être rigoureusement suivies.

Après diffusion de l'antibiotique et filtration du mycelium les bouillons recueillis sont concentrés.L'oxytétracycline en est extraite et soumise à purification.

Cette base, dihydratée en raison de son insolubilité dans l'eau, est réservée pour la voie orale. Ses propriétés amphotères permettant d'obtenir des sels solubles : le diterramycinate de calcium et le chlorhydrate de terramycine. C'est ce dernier sel qui est utilisé le

* -Terramycine micronisée -Laboratoire PFIZER.

plus souvent soit en administration locale(collyre, aérosol) soit par voie parentèrale.

L'oxytétracycline "micronisée" est préparé à partir de la base insoluble. On obtient des microcristaux dont la taille moyenne est comprise entre deux et quatre microns.

Le produit obtenu possède bien entendu, des propriétés rigoureusement identiques à celles de la base.

C'est une poudre jaune pâle, inodore, de saveur amère, insoluble dans l'eau.

Sa température de fusion est de 184-185°, le pouvoir rotatoire est de 207 à 216° pour une solution à 0,I % dans l'acide chlorhydrique décinormal.

Les maximum d'absorption sont à 352 nm et 268 nm pour une solution à pH 1,7 dans l'acide phosphorique.

Il est possible de caractériser chimiquement l'oxytétracycline à l'aide de réactions colorées et de réactions de précipitation.

Sa toxicité générale est très faible ce qui lui confère une très grande marge de sécurité.

Son activité autimicrobienne double, bactériostatique et bactéricide. est très large tant In vitro qu'In vivo (streptocoque, klebsiella Ebert, staphylocoque .....)

De plus comme l'ont montré les travaux de GOMEZ Lus, l'oxytétracycline micronisée diffuse à travers tout l'organisme et en particulier au niveau du tissu-osseux ou elle a pu être decelée grace à la fluorescence particulière qu'elle donne sous rayons ultra-violets.

Enfin la présentation de l'oxytétracycline sous forme insoluble offre un autre avantage comme l'ontmontré les auteurs Américains et Espagnols : en effet les microcristaux se comportent comme un corps étranger et vont provoquer au niveau du point d'injection une réaction inflammatoire stimulant ainsi la leucopoiese donc l'afflux de globules blancs. Les leucocytes vontphagocyter les microcristaux, sans en être altéres. Ainsi "chargés" ils vont se diriger vers le foyer infectieux où la lyse purulente va faire libérer l'antibiotique qui sera alors fixé par l'os .

De par ces propriétés déjà mentionnées (ostéophilie marquée, provocation d'un granulome inflammatoire,

grande maniabilité), l'oxytétracucline microniée a été choisie, comme moyen de traitement de l'affection si fréquente chez nous et si invalidante qu'est l'ostéomyélite chronique. C'est notre expérience de ce produit que nous voulons rapporter ici.

M A T E R I E L

Nous avons observé de novembre 1962 à septembre 1965 plus de soixante cas d'ostéomyélite chronique. Plus de trente malades ont reçu l'oxytétracycline micronisée (OTM).

Trois fois le traitement a été interrompu pour avoir été entrepris par excès dans deux cas de tuberculose osseuse atypique et dans un cas d'ostéomyélite aigue. Une dizaine de malades, indociles, sort de notre étude, le traitement ayant été interrompu ou administré trop irrégulièrement.

Il reste, 16 dossiers utilisables, les malades étant suivis jusqu'à la guérison. Il s'agira de malades porteurs de lésions osseuses froides, dues à l'infection par le staphylocoque doré.

La maladie évoluait depuis plusieurs mois jusqu'à 4 ans.

-10 de ces malades présentaient des ostéomyélites chroniques prolongées.

-6 cas paraissaient être des ostéomyélites chroniques d'emblée.

La distribution des foyers étaient la suivante :

TIBIA : 9

FEMUR : 4

HUMERUS : 1

PERONE : 1

CALCANEUM: 2

TARSE : 2 (1 astragale et I cuboide)

Trois malades présentaient une double localisation; un seul, une triple localisation; dans un cas il y avait une quintuple localisation.

Quant aux formes anatomo-radiologiques, nous

les verrons détaillées dans nos observations.

La plupart des malades avaient été traités ailleurs et avaient donc reçu des antibiotiques variés en quantités importante, sans succès.

Nous mêmes n'avons introduit l'usage de l'oxytétracycline micronisée que progressivement : au début nous couvrions volontiers la période opératoire par l'adjonction d'autres antibiotiques. Mais onze malades n'ont reçu que de l'oxytétracycline micronisée au cours des traitements réalisésen fin de série.

Dix malades sur seize ont été opérés, deux interventions portant sur des collections isolées des parties molles.

TECHNIQUE DU TRAITEMENT

L'oxytétracycline micronisée se présente sous l'aspect d'un corps jaunâtre, peu mobile aux parois du flacon de verre auxquelles elle adhère. Nous avons pu disposer de deux dosages : flacons à 160 et à 400 mg. Notre préférence va aux flacons de 400 mg qui permettent, sans "calculs complexes" le traitement de quatre malades. Le produit est préparé extemporanément par suspension dans la xyclocaine à I % . Chaque malade reçoit deux injections par semaine.

La voie que nous utilisons est intramusculaire profonde en évitant les membres supérieurs et leur racine. La dose administrée à chaque injection est de cent mg, quels que soient l'âge et le poids du sujet, quelles que soient la forme et la localisation de sa maladie. La dose totale pour une cure oscille autour de deux grammes d'oxytétracycline micronisée.

La drogue est aussi déposée dans le foyer osseux en cas d'abord chirurgical.

INCIDENTS ACCIDENTS

Si la suspension est faite dans un liquide anesthésique, ou eventuellement, dans un liquide isotonique, l'injection proprement dite est indolente.

Par contre, au début du traitement, les injections sont suivies assez constamment de la réaction inflammatoire locale : tumefaction, rougeur, chaleur, douleur. Ces phénomènes sont mal supportés par les sujets et l'on doit fournir un effort pour que la suite de la cure soit acceptée.

Cette réaction locale est accompagnée d'une réaction générale fébrile qui élève la température rectale de 0,5 à 1,5 degré, au cours des 48 heures suivantes. Ce fébricule disparait au plus tard le troisième jour; quant au point d'injection, les phénomènes dont il est le siège disparaissent dans des délais identiques, rendus supportables par les petits moyens habituels: Compresses chaudes, pansements alcoolisés, etc.....

Enfin il est tout à fait remarquable de voir l'ensemble de ces réactions diminuer d'intensité progressivement au fur et à mesure du traitement. Elles ont totalement disparu vers la sixième injection.

Nous avons, au début de notre expérience, utilisé la voie sous-cutanée à la suite des auteurs américains. Nous y avons renoncé : les réactions locales nous sont apparues plus intenses, et, dans un cas, nous avons pu observer la constitution d'un granulome "enkysté". Cet incident qui retardait surement la résorption du produit s'est spontanément résolu en moins de quatre semaines.

Dans un cas, un jeune garçon de 9 ans a présenté lors de la première injection: une violente réaction générale immédiate, avec nausées, vomissements, cephalée intense. Après un court délai , une nouvelle tentative fut faite, sans incident cette fois : le traitement a pu être conduit normalement à son terme.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Dès que le diagnostic d'ostéomyélite chronique est posé, le sujet est immédiatement et systématiquement mis au traitement d'oxytetracycline micronisée : deux injections hebdomadaires de 1 00 mg chacune, en intra musculaire profonde.

Des soins de propreté entourent les fréquentes fistules.

Le plâtre est indiqué le plus rarement possible . S'il existe l'une des necessités chirurgicales déjà citées, l'acte est rapidement pratique.

Si le sequestre paraît mal individualisé, même s'il existe des fistules importantes par le nombre ou le débit, l'expectative est de mise pendant trois a quatre semaines, une modification en moins du produit des fistules est interprété comme un signe positif, et justifie un nouveau recul de l'intervention. Il s'agit de se dérober devant un acte chirurgical intempestif qui pourrait menacer la rehabitation de tout ou partie du "sequestre".

Dans le cas des cavités radiologiques, si les tomographies, pratiquées dans deux directions perpendiculaires, ne montrant pas de liseré ni de sequestre net, et en l'absence de douleurs intenses, la temporisation est de règle.

De même, les pandiaphysites, où les sequestres sont multiples et de petite taille , disséminés sur une grande hauteur, nous faisons attendre la chirurgie le temps de quatre à six injections d'oxytétracycline micronisée.

Au bout de ce délai , la plupart des fistules regresse , et la plus rebelle indique toujours l'existence d'un sequestre plus important, plus ancien, en tout cas "non recuperable".

Ainsi, lorsque l'intervention chirurgicale est décidée, elle se fait toujours à minima : ablation du sequestre, curetage osseux, modéré. Il est déposé de l'oxytétracycline micronisée dans le foyer, en fin d'intervention.

Dans tous les cas ou il n'y a pas de chirurgie prévue, ni d'impotence du sujet, le traitement est administré à l'hopital, mais en ambulatoire, en "externe".

D I S C U S S I O N

La présence des sequestres parait limiter l'efficacité de la droque utilisée isolément. En effet aucune suppuration n'a resisté au traitement en l'absence de sequestre.

De plus cette action remarquable sur les fistules se produit assez vite, si le malade n'a pas gardé un sequestre trop longtemps : deux semaines, (4 injections) amenent souvent une amélioration spectaculaire.

L'effet est moins rapide en cas de sequestration, mais les plaies opératoires restent plus facilement fermées.

Ces résultats nous paraissent assez remarquables pour qu'on se permette d'y insister. Ils sont acquis, rapelons le avec IOO mg d'oxytétracycline micronisée, deux fois par semaine en moins d'un trimestre.

Nous avons utilisé, au début, des doses inférieures à IOO mg, préconisées par d'autres auteurs. Les résultats n'ont pas été satisfaisants, ni avec 50 mg, ni avec 80 mg, prescrits en fonction de l'âge et du poids. La dose standard de IOO mg paraît actuellement la plus intéressante.

L'attenuation progressive de la réaction générale fébrile au cours du traitement n'a pas reçu d'explication. Elle necessite une nouvelle étude, qui entrainera peut-etre l'augmentation des doses actuellement prescrites.

C O N C L U S I O N S

La fréquence de l'ostéomyélite chronique dans notre pays, ses graves conséquences psychologiques et sociales, l'angoissante impuissance des thérapeutes devant certaines de ses formes cliniques, nous ont poussé à tenter un nouveau traitement contre cette affection.

Le produit choisi nous a semblé très intéressant et plein d'espoir de par ses propriétés :

-tropisme osseux marqué

-large spectre antibiotique

-commodité de manipulation

Nous n'avons malheureusement pu suivre que 16 malades sur 60 soumis à cette thérapeutique. Cependant les excellents résultats obtenus nous poussent à croire que si l'ostéomyélite chronique n'est pas totalement vaincue et même loin de l'être, l'oxytétracycline micronisée reste encore un espoir pour nos jeunes malades car comme le souligne MARTINI.

"Malade chronique plutôt qu'infirme, diminué physiquement par ses troubles squelettiques, retardé intellectuellement par les multiples arrêts scolaires causés les récidives de sa maladie, complexé par ses fistules persistantes, renvoyé d'hopital en hopital par les chirurgiens désespérés ou péssimistes, l'ostéomyélitique chronique présente, de prime abord un terrain psychique peu encourageant pour celui qui s'interesse à son affection. On serait tenté, devant ce sombre tableau, de lui donner de bonnes paroles et des drogues symptomatiques. Erreur !

Ce psychique est un excellent malade, ne désespérant jamais de guérir, toujours prêt à mettre en vous une confiance nouvelle, à ne pas vous en vouloir si vous échouez et à vous consacrer une reconnaissance toute une vie si vous le guérissez."

GHA ... DJAMAL : Sexe masculin - 9,ans
entré le 22 -10-64 pour ostéomyélite chronique du tibia droit 1/3 sup/.1/3 moyen.
evoluant depuis 8 mois - notion de chute avec double intervention sur le genou.

A l'admission existence de fistules entre les 2 cicatrices du genou.

Biologie-leucocytose à 9.600.

V.S. = 7/71.

Uroculture = entérocoque.

Pas de bactériologiedu produit de la fistule.

Radiologie : -Selérose du 1/3 moyen du tibia.
(nombreux abcès 1/3 supérieur du tibia
-abcès de Brodie de la métaphyse inférieure.

Traitement institué

-terramycine micronisee: 20 X 100 en pré et post opératoire.

-chirurgie = mise a plat des abces

-Platre.

Resultats -Récidive 5 mois plus tard.

-Reprise du traitement : terramycine micronisée 5 x 100 en ambulatoire.

Durée du traitement par la terramycine micronisé:90 Jours.

Dernier controle : perdu de vue.

S Aicha Sexe féminin 10ans
entrée le 17-3-64 pour ostéomyélyte chronique du tibia gauche = métaphyse supérieure.
evaluant depuis 5 mois (ostéomyélite aigue passée à la chronicité .
déjà traitée à la pénicilline sans succès.

A l'admission : grosses fistules du 1/3 supérieur du tibia.
Biologie - Leucocytose 14 000.
VS = 67/105
Bactériologie du produit de la fistule = staphylocoque doré.
Radiologie = 2 cavites de la métaphyse supérieure du tibia avec grosses fistules .

Traitement institué.
Terramycine micronisé : 6 x 50 en préoperatoire
Chirurgie =curetage des cavites + 150 mG de Terramycine micronise in situ-.
Platre pendant I mois.
Terramycine micronisee 9 x 100 en post opératoire.

Résultats : guerison 5 mois après.
Durée totale du traitement par la terramycine micronisee 60 jours .
Dernier contrôle : 7 mois

ZEH.... Noufeddine : sexe masculin -4 ans
entre le 22-1-64 pour ostéomyélite chronique du :
-Péroné droit 1/3 inférieur
-et de l'astragale gauche.
évolution indéterminée. Il sagirait d'une ostéomyélite aigue déjà traitée par de la flabelline et de la terramycine sans succès et passée à la chronicité
A l'admission : fistule de la cheville gauche
Biologie leucocytose à 13 000
VS = 67/105
Bactériologie du produit de la fistule = staphylocoque doré

Radiologie - abcès de BRODIE 1/3 inférieur du Péroné Droit - lésions de lastragale gauche.

Traitement institué = terramycine micronisée 5 x 50
Chirurgie = mise à plat de la fistule
Platre.

Résultats : guérison en Aout 1964 (7 mois après l'intervention) .
Durée du traitement par la terramycine micronisée: 20 j.

Dernier controle 3 ans.

SAO .... Bouzid sexe masculin 14 ans
entré en octobre 1965 pour ostéomyélite chronique
démblée du Calcaneum Gauche
evoluant depuis 20 Jours.

A l'admission talalgies , impotence fonctionnelle
Pas de fistules

Biologie - pas de leucocytose
VS - 50/75

Radiologie -forme eburnante

Traitement institué -terramycine micronisée : 8 x 100
en ambulatoire
Platre

Résultats : guerison au bout de 4 mois
Radiologie -regression des images

Durée totale du traitement :par la terramycine micronisée
4 semaines.

Dernier contrôle : 4 mois.

BED .... Ahmed , sexe masculin 10 ans

entré le 24 -7 64 pour ostéomyélite chronique du tibia gauche 1/3 supérieure.

Evoluant depuis 2 ans 1/2

A l'admission fistules périodiques

Biologie -leucocytose à 13 500
VS 45/75

Radiologie : élargissement -sclérose
Petite cavité -pas de sequestre

Traitement institué -terramycine micronisé 8 x 100
-Pas de chirurgie
-Pas de platre

Résultats ; Tarissement des fistules au 41e Jours.
Guerison au bout de 2 mois.

Durée totale du traitement par la terram. micronisée : 4 semaines.

Dernier contrôle : 3 ans (joue au foot-ball)

AHM ... Ma'rouk Sexe masculin 4 ans .

Entré le I4- 3- 64 pour ostéomyélite chronique du tibia gauche .

Evolution imprécise

Clinique : pas de fistule .

Biologie : Leucocytose à I4 000

VS = 37 / 64

Radiologie : abcés de Brodie

sclérose corticale I/3 moyen .

Traitement : + TAO

+ Terramycine micronisée I7 x I00 en pré et post-opératoire .

Chirurgie : trépanation large

curetage de l'abcés de Brodie + Terramycine in situ .

Remise en place du volet osseux .

Plâtre

Examen histologique : travées osseuses ostéonecrotiques séparées par moelle hématopoietique.

Artére non thrombosée .

L'enfant sort amélioré mais revient I mois plus tard pour fracture aprés avoir reçu un poids de 4 kg sur la jambe .

Plâtre cruro-pédieux .

Reprise du traitement Terramycine micronisée +Flabelline .

Résultats : consolidation au bout de 3 mois .

Durée du traitement par la Terramycine micronisée : 5 mois .

Dernier contrôle : 3 ans .

HAN ... Belkacem . Sexe masculin -19 ans
-entré le 23 -9-64 pour ostéomyélite chronique du fémur droit 1/3 supérieur.
-évoluant depuis : 4 ans. (notion de fracture du femur à la suite d'un accident de la circulation et d'enclouage centro médullaire.
déjà traité par plusieurs antibiotiques dont la flabelline .
a l'admission ! présence d'une fistule au niveau du 1/3 supérieur de la cuisse droite.

Biologie : Leucocytose à 15 000
VS : 89/125
Pas de bactériologie du produit de la fistule
Uroculture ; colibacille.
Radiologie = forme éburnante
scleros + Sequestre.

Traitement institué : terramycine micronisée = 14 x 100
chirurgie : sequestrectomie
5 Platre
Résultats : tarissement de la fistule I mois après linter-vention.
Durée totale du traitement par la terramycine micronisée 50 Jours.
Dernier controle : I mois.

VOU ... Rachide sexe masculin 15 ans
entré le 9-4-64 pour ostéomyélite aigue du tibia droit 1/3 supérieur.
Evoluant depuis 5 jours (il s'agit d'une ostéomyélite aigue passée à la chronicité par la suite .

A l'admission - Etat général altéré
-Douleur intense du tibia droit
-Température à 40°

Biologie - -leucocytose à 8 000
-VS = 120/125
-Uroculture = colibacille
Radiologie - Destruction métaphysaire importante
-Periostose

Ier traitement institué : flabelline 10 gr sans succès
Résultats : lesimagesradiologiques continuent d'évoluer et de s'aggraver : necrose de la tuberosité antérieure du tibia avec constitution d'un abcès.
Chirurgie = incision large de labcès laissé ouvert.
Bactériologie du produit de l'abcès : staphylocoque dore.

2ème traitement institué : terramycine micronisée: 10 x 100
nouvelle bactériologie : staphylocoque blanc.
Résultats : amélioration clinique
-Radiologie : presence de microgeodes au niveau de la métaphyse supérieure du tibia - mais sem blant correspondre à une nécrose sequellaire plutôt qu'a une poussée évolutive reprise du traitement : t erramycine micronisée 7 x 100.
Résultats : guerison 7 mois après l'intervention.

Durée du traitement à la terramycine micronisée : 50 Jours
Dernier controle : 7 mois.

MEZ .... Mohamed sexxe masculin 4 ans
entré le 3.12.63 pour ostéomyélite du fémur droit 1/3 inferieur

Evoluant depuis ; I mois
déja traité à la pénicilline en ambulatoire
Clinique -présence de fistules
-température à 38° 5

Biologie -leucocytose : 13 000
VS = 80/120
Pas de Bactériologie du produit de la fistule

Radiologie -Pandiaphysite du fémur droit
-ostéomyélosclérose du 1/3 moyen
-Abcès de BRODIE 1/4 inférieur

Ier traitement institué : flabelline - Pyoslacine- cortancyl sans succés.

2ème traitement : terramycine micronisé 14 x 50 + Platre

Résultats : tarissements des fistules .
guérison en 6 mois.

Dernier controle : 13 mois.

AIS .... Ahmed . sexe masculin 10 ans

entré le 18.10. 62 pour ostéomyélite du tibia gauche
evoluant depuis I ans $\frac{1}{2}$

Clinique - pas de fistule au debut
-Température 37° 5

Biologie - leucoytose 9.900
VS. = 47/78
-Uroculture -entérocoque .

Radiologie - sequestre de toute la diaphyse tibiale gauche

Ier traitement institué : penicilliNE 182 M
:Flabelline 1 68 G

Résultats -echec
apparition d'une fistule sus malleolaire gauche avec Pus jaunatre (Pas de Bactériologie)

Chirurgie - sequestrectomie - sequestre de toute la diaphyse repoussée en avant par ostéogenese périostale.

Platre + Flabelline 250 g
-nouvelle fistule du I/3 inférieur du tibia

2ème traitement -pyostacine pendant IO jours.
-Chirurgie : trépanation -ablation d'un petit sequestre de 4 cm.
-Platre.

Resultats : - excellents état 3 mois plus tard.
L'os tend à reprendreune morphologie normale.

3ème traitement : terramycine micronisee: 4 x IOO
Resultats : ablation du platre le 5.II.64
Marche avec une lègère clandication.

Durée totale du traitement par la terramycine micronisé : 2 semaines
Dernier controle : 6 Mois.

II.

KHO ... Abdelkrim sexe masculin I7 ans
entre le IO. II.64 pour ostéomyelite chronique du femur droit
I/4 inférieur.

Evoluant depuis 6 mois. (Ostéomyélite aigue passée à la chronicité)

Clinique : -Abcès résiduel au niveau du I/4 inférieur de la cuisse.
-Température 39°

Biologie - leucocytose à IO 300
-VS = 84/II7

Radiologie : décollement périoste
remaniement considérable
Ostéomyélosclérose.

Traitement institué : terramycine micronisé I9 x IOO
Platre
Non opéré.

Résultats guerison 7 mois plus tard.

Duree du traitement : 2 mois.

Dernier controle : 2 ans.

NOU ..... Hafida sexe féminin âge 8 ans

entrée le 20-6-64 pour ostéomyélite chronique du fémur droit
Evoluant depuis 6 mois.

Clinique : fistule du I/3 moyen de la cuisse

Biologie : leucocytose. : 8 000

VS : 52/75

Uroculture : colibacille

Pas de bactériologie du produit de la fistule.

Radiologie : Forme éburnante

Ostéomyélosclérose

Cavité residuelle, mais pas de sequestre

Incurvation diaphysaire.

Traitement institué : Terramycine micronisée : I5 x I00

Chirurgie : Curetage explorateur

Os d'apparence normal

Terramycine micronisée in situ

Plâtre.

Résultats : Tarissement des fistules 3 semaines après l'intervention

Guerison trois mois plus tard.

Durée du traitement par la terramycine micronisée : 2 mois.

Dernier contrôle : 3 ans.

HAM ... Slimane sexe masculin I3 ans

Entrée le 6.IO.64 pour ostéomyélite du tibia droit.

Evoluant depuis une période indeterminée.

Clinique ; Fistule du I/3 supérieur de la jambe gauche

Biologie . Leucocytose : IO 200

.VS =47/7I

.Uroculture : enterocoque

. Pas de bactériologie du produit de la fistule.

Radiologie -Pandiaphysite du tibia

-Abces intra osseux multiples au niveau du I/3 supérieur.

Traitement institué . Terramycine micronisée: I2 x IOO.

. Platre.

Resultats : tarissement de la fistule mais reprise de l'écoulement 2 mois plus tard.

Chirurgie : mise a plat.

Terramycine microniseé : IO x IOO

Résultats : guerison 2 mois après l'intervention.

Durée du traitement : 2 mois et demi.

Dernier contrôle : 6 ans.

CHE.... Ali sexe masculin I7 ans.

entré le 8 - IO - 64 pour ostéomyélite chronique du tibia gauche I/3 moyen .

évoluant depuis 4 ans avec notion de porte d'entrée (furonculose), hospitalisé et traité à 3 reprises dans d'autres services :

I- Pénicilline + plâtre sans succés

2- Antituberculeux pendant 3 mois sans succés .

3- Flabelline + sequestrectomie + mise à plat + plâtre sans succés également .

A l'admission , présence de 2 fistules

température : 37 °

Biologie : Leucocytose à 8 800

V S = 65/93

Uroculture : col..ibacille

Pas de bactériologie du produit de la fistule.

Radiologie : forme condensante et nécrosante .

séquestres et ostéomyélosclérose.

Traitement institué :

Terramycine micronisée 33 x IOO en pré- et postopératoire.

Chirurgie : sequestrectomie dans un premier temps puis lambeau d'os pédiculé sur périoste et Terramycine micronisée in situ.

Résultats : guérison 3 mois aprés intervention .

Durée totale du traitement à la Terramycine micronisée: 4 mois .

Dernier contrôle : 4 mois .

BOU .... Mustapha Sexe masculin IIans

Entre le I8 .I2.64 pour ostéomyélite chronique du tibia droit / I/3 inférieur.

Evoluant depuis 7 mois.

Déjà traité dans un autre service pour abcès de Brodie du I/3 inférieur du Tibia .

Clinique . Existence de fistules.

Biologie - Leucocytose . I8 800

VS 40/60

Pas de Bactériologie du produit de la fistule

Radiologie - Pandiaphysite du tibia gauche.

Sequestre.

Traitement institué : Terramycine micronisée - 22 x I00

Chirurgie : Sequestrectomie -curetage + Terramycine micronisée in situ.

Platre.

Resultats : Guerison au bout de 5 mois.

Durée du traitement par terramycine micronisée : 2 mois $\frac{I}{2}$

Dernier contrôle : 5 mois.

SMA ..... Fatiha , sexe féminin 5 ans .

entrée le 20-8-63 pour ostéomyélite chronique de l'humérus droit I/3 supérieur.

Evolution imprécise .

Clinique : Fistules

Température : 39°

Biologie : Leucocytose : 7 800

V S I25/I40

Bactériologie du produit de la fistule : staphylocoque pathogéne.

Radiologie : séquestre du I/3 supérieur de l'humérus droit - organisation d'une spirale de nécrose.

Traitement institué : P.ostacine

Chirurgie :séquestrectomie - drainage - plâtre.

Le plâtre se brise au bout de trois mois .

La fistule est toujours présente .

Mise à la Terramycine micronisée 35 x 50 .

Résultats : fistules taries au bout de 2 mois mais se déclare alors une ostéomyélite d'emblée chronique du cuboïde droit fistulisé .

Nouvelle cure de Terramycine micronisée : I7 x I00 .

Résultats : tarissement de la fistule à la 4é injection .

Durée du traitement à la Terramycine micronisée : 7 mois .

Dernier contrôle : 6 ans .

BIBLIOGRAPHIE

ANTOLI-CANDELA, F. : La Terramicina Micronizada en infecciones otolo otologicas. Simposio SRE en la terapia antibiotica. Faculte Médicina Zaragoza, abril 1967.

ARNASSAN : Traitement de l'ostéomyélite par la pénicilline. Thése Méd. 1954, Alger.

BABAHAMED : Le traitement des ostéites chroniques non tuberculeuses du calcanéum par la calcanectomies . Thèse Méd. Juin 1970.

BALONET G. et LEROY J.P. : Utilisation de la fluorescence en histopathologie.

BENASSAYAG : Ostéomyélite chronique : Traitement. Thèse Méd. Alger 1948.

BRAULIO HERNANDES, VARBAJAL . Efecto de la oxitetraciclina de SOLUBILIDAD lenta en la ostéomielitis estafilococica .Revista Medica del Hospital Général.

BRENOT . Ostéomyélite : Traitement. Thèse Méd. 1946.

CALUET J. Ostéites diaphysaires et épiphysaires des deux os de l'avant-bras . E.M.C. 1938.

CALVET . Les ostéites diaphysaires et épiphysaires des deux os de l'avant bras. E.M.C. 1938.

CARRILLO-CARDENAS, C. : Evolucion del concepto terapeutico de la brucelosis en el departamento de Investigaciones Medicas. Edic. Hospital Genaral Mexico, pàgs. 691-695, 1958.

CARRILLO-CARDENAS, C. Comentarios al trabajo "Quimioterapia en brucelosis", de la doctora M.A. Corvera N. "Rev. de la vestigacion" (Guadalajara, Mexico), II (1), 184,1962.

CASTAING Y. Ostéomyélites chroniques .E.M.C. 1963.

CASTELLANOS, B. y Col. . Insoluble oxytetracycline. Effects on the réticuloendothelium system. II Symposium Panamerican (Guadalajara, México), agosto 1963.

M. et Mme COURTY : Syndrome d'éburnation diaphysaire algique post traumatique. Mémoires de l'Académie de Chirurgie 1953, N° 4 et 5.

DAVIS L.A. : Antibiotic Modified Ostéomyelitis Amer .J. Rôentgenol 1968 103/3 (608-610)

DEBEYRE J., DERRION M. : Tuberculose ostéo-artisulaire.EM.C. 1969.

De La FIGUERA , E. . Sobre las formas viscerales o neurologicas de la brucelosis humana. " Arch. Fac. Méd. " Madrid. 6, de 1966.

De La PUENTE, J.A. . TMI en sinusitis y mastoiditis. "Comunicacion personal."

.../...

DEVAL, DESCHANEL : Ostéomyélite sédimentation globulaire. Thèse Méd. Toulouse 1952.

DI CARLO, F.C. y Col . : Tratamiento de la brucelosis cronica con la oxitetraciclina anfotérica. "Prensa Méd. Argent. " 166, 1965.

DUBOUCHER H. L'ostéomyélite chronique traitement radical. Afrique Française Chirurgicale 1957 .

EICHLER J. et WALTER F. : Contribution à la microscopie en fluorescence du tissu osseux. (Travail de la Clinique Orthopédique de Giessen Service du Prof. H. RETTIG.

ESCARZA, T.E. : La oxitetraciclina insoluble. "Rev. Méd Hosp. Gen." 'Mexico), 27 (2) : 65-68, 1964.

FERRAND J. , DJILALI G. : La périostite albumineuse d'Ollier et Poncet. Presse Méd. 19, 1965.

FERRAND J. MARTINI M. : Les pseudarthroses post ostéomyélitiques. Revue de Chir. Orthop. et Réparat. de l'appareil locomoteur. Tome 52, I, 29-49, 1966.

FERRAND J. , MARTINI M. , BENHABYLES : Quelques aspects de l'ostéomyélite chronique du Maghreb. Premières Journées Médicales Algéro-Soviétique.Alger 12 Mars 1965.

FLORES ZEPEDA, E. Tratamiento de la ostéomielitis con terramicina Insoluble Revu Invest. (Guesalajara, Mexico), 2 (I) , 189, 1962.

FRAGA JIMENEZ : La terraminica micronizada en las otilis supuradas. Simposio SRE en la terapia antibiotica. Fac. Medicina Zaragoza, abril 1967.

GERARD, MARCHAND : Tuberculose ostéo-articulaire .E.M. 1950.

GOMEZ Lus R. : Insoluble oxytetracycline in the treatment of Brucellosis. Antib. Ann. 1958-1959, 248-252, Medical ENCYCLOPEDIA INC. N.Y. 1958.

GOMEZ Lus R. Insvestigaciones sobre el mecanismo de Accion de la oxytetraciclina insoluble Rev . de Invest. (Guedalajara Mexico) 1 (I), 19-26, 1961.

GOMEZ LUS R. : Mecanismo de accion de la terramicina insoluble. Confirmacion de la hypotesis de Ruiz-Castaneda. Arch. Est. Med. Aragoneses 10 Y 11, 55-58, 1962.

GOMEZ LUS R. Observaciones experimentales sobre la oxitetraciclina insoluble. Rev. Invest. (Guadalajara Mexico) II (I), 160-172, 1962.

GOMEZ LUS, R. ; Observaciones experimentales sobre la oxitetraciclina insoluble. Rev. Invest. (Guadalaja, México) II (1) 160-172 1962.

GOMEZ LUS, R. : The treatment of experimental toxoplasmosis in mice with insoluble oxytetracycline. "Ztschr. F. Tropensan Parasit" 13, : 312-317 1962. "Abstract in Trop Dis., Bull."60 : 168-169, Febrero 1963.

GOMEZ LUZ R. : Phagocytosis of oxytetraycline microcristals in vitro and in vivo studies . Antibiotica , 2 (I) , 42-45, Proceedings III Intern. Cong. Chemoth. , Stuttgart, 1964, 434-444.

GOMEZ LUS R. Fagocitosi dei microcristalli di ossitetraciclina. Ricerche in vitro e in vivo. Antibiotica. Revista di studi sperimentali 1954.

GOMEZ LUS R. , GARCIA Y. del Busto A. : A NEW approach to study insoluble micronized oxytetracycline. Proceedings V Intern. Cong. Chemoth. Wien. 1967, I (2) 843-846.

GOMEZ LUS, R. : Phagocytosis of several micronized antibiotics.. "Antibiotica", 3 (2) 75-93, 1965

GOODPASTURE, E.W. y ANDERSON, K. : "Am. J ; Path.", 13, 149, 1937.

GUELPA : Ostéomyélite et antibiotiques, . Thèse Méd. Alger 1961.

HERNANDEZ CARBAJAL, B. . Efecto de la oxitetraciclina de solubilidad lenta en la osteomielitis estafilococica. "Rev. Med. Hosp. Gen. Mexico", 27 (2), 69-74, 1964.

HUNSUCK E.E. : Osteomyelytis of the mandible report of two cases J. Oral . Surg. 1968. 26/8 (C (529-533)

JEDIDI : Ostéomyélite chronique : traitement. Thèse Méd. Paris 1961.

JUDET R. , JUDET J. : Ostéite et ostéomyélite chronique. Gazette Med . de France.

LACOMBE : Ostéomyélite du nourrisson par perfusion intraosseuse. E.M.C. 1959.

LAGROV, SALASC : Réflexions sur l'ostéomyélite de croissance . Soc. Xhir. Hôp. Alger:1946.

LANCE R. OMC. Ostéomyélites fracturaires. Ostéomyélites de guerre. E.M.C. 1937.

LANCE R. Ostéomyélite chronique d'emblée. EMC 14016 , 1937.

LANCE : Ostéites microbiennes en dehors de l'ostéomyélite . E.M.C. 1954.

.../...

LANCE : Ostéomyélite aigue sporntanée des adolescents . E.M.C. 1956.

LAURENCE G. Traitement de l'O.M.A. à staphylocoque doré - 52è congrès Français de chir. Oct 1949.

LAURENCE G. Ostéomyélite aigue; Revue Prat. 1963.

LERICHE R. POLICARD A. La physiologie normale et pathologique de l'os. Masson Edt.

LOMBARD R. : L'absence de régénération osseuse après les diaphysectomies, pour ostéomyélites traitées par la pénicilline. Résultats éloignés des greffes massives; Afr. Franç. Chir. , Tome XII 5, 1954.

LOPEZ, A, y LOPEZ LOPEZ, J.J. : Tratamiento quimioterapico de la osteomielitis. 'Actas VII Reunion soc. Méd. Quirùrg. Vivante", p. 448, 1964.

LOUYOT : P. - GAUCHER A. - Ostéomyelite à foyers multiples Rev. du Rhumat. N°9. Sept 1961 (447-450.

MAGRINA, N.Y FOZ, A. : Tratamiento de la brucelosis humana con el método de la terramicina insoluble, segùn Ruiz-Castaneda. "Rev. del Cong. Gral. de Col. méd. Espana", 17 -(84, 1954.

MARANJO, R. , y CASTELLANO, L. : Fagocitosis de oxitetraciclina insoluble. "Rev. de Invest " (Guadalajara, Mexico) 2 (1), 173-177.

MARANJO, R. ; y CASTELLANO, L. : Terramicina insoluble. Mecanismo de accion. Effectos sobre el sistema reticulo-endotelial . II Simp. Panamericano. Guadalajaro (Mexico), 1963.

MARQUEZ MONTER, N, y CARRILLO CARDENAS, C. :oxitetraclina insoluble por via envenosa. Estudio experimental . "Rev. Med. Hosp. Gral ." (Mexico) 27 (2) 115-120 , 1964.

MARTINEZ, V, y SANTAPAU? C. Antibioticos micronizados en enfermedades oseans. VI Congreso Hispano-Luso de Ortopedia Traumatologia Valencia, septiembre 1967.

MARTINI M. ESSAFI ; Le traitement chirurgical des O. MC. Résultats dans 53 cas. Ann.Chir. 21, 22, 1965.

MARTINI M. TORDJMANN : Le traitement chirurgical des ostéites chroniques du calcanéum ? . Rev. Chir. Orthop. et Reparat. de l'appareil locomoteur . 51, 2. 177. 184. 1965.

MARTINI. M. ESSAFI.

A pròpos de 5cas dosteoarthrite infectieuse chirurgicale de la hanche. La TUNISIE Med. Jan-Fév. 1962.

.../...

HAURER H.J. - Ostéomyelite chronique et arteriographie fortsche. ad. Geb. D. Rontgensh . E. 103 n°6 -1965 - P 697-703.

MEYER. K.F. : California Press. Edit. University California, p; 437, 1943.

MORADOR . J. L. El metodo de la flueorescencia en el estudio de la climinacion urinara de la Tetraciclinas ; LaSEMANA MEDICA. Mai. 1963.

PHARMACODYNAMIE BIOCHIMIQUE - MASSON EDITEUR 1961. P. 544.

PORTELA, A. Y TAMAMES, R. : The RES in the transportation of antibiotics. Its application to the treatment of osteomylitis with micronized oxytetracycline. "Procesdings V Intern. Cong. Chemotherapy ", Wien 1967 , I (2) p. 939-944.

PORTELA, A, y TAMAMES, R. : Nota clinica sobre el tratamiento de las fistulas osteomieliticas con terramicina Micronizada. VI Congreso Hispano-L uso de Ortopedia y Traumatologia, Valencia, septiembre 1967.

P.PONS, A ; Patologia clinica médica. Edit. Salvat, 2e. edicion, 1960, Vol VI, P. 509.

PORTOLES, A. Comparative study in vitro between TMI and Terra CIH. Comunicacion personal. Pre-publicacion.

PORTOLES,, A /Observaciones bacteriologicas e inmunitarias con oxitetraciclina anfoteri micronizada. Simposio SRE en la terapia antibiotica. Fac. Medicina Zaragoza, abril 1967.

POSTEL - TRAITEMENT DES OSTEOMYELITES . EMC . 1949.

ROTEZ - QUEROL. J. Osteo-Articular sites of Brucellosis."Annals of the Rheumatic Diseases", 16 (1), 63-68, 1957

RUBI-SALMERON,J :Commentaries sobre el tratamiento de la brucelosis cronica con Terramicina Micronizada. Simposio SRE en la Terapia Antibiotica. Fac. Medicina Zaragoza, abril 1967.

RUIZ-CASTANEDA, M. : Studies on the Pathogenesis of Brucellosis. Proc. Soc. Exp.Biol. 64 :298-302,1947.

RUIZ-CASTANEDA,M.y, GUERRERO IBARRA, G. : Terramycin in the treatment of Humann Brucellosis. "Antibiot. and Chemiot." 2(52) 86-90, 1952.

s-RUIZ-CASTANEDA M : Evolution de méthodes de tratamiento de la brucelosis. 'Gaceta Médica" (Mexico), 82 -(2) 135-142, 1952.

RUIZ-CASTANEDA,M.y CARRILLOS-CARDENAS,C. : A new approach to treatment of Brucellosis. "Ann J. of Med. Sc." 226, 504-508,1953.

.../...

RUIZ-CASTANEDA , M. : Contribucion del Centro de Brucelosis de México al Estudio de esta enfermedad. "Gaceta Médica", México, 395-408, 1954.

RUIZ-CASTANEDA, M. : Mécanismo de accion de los antibioticos en la terapeutica de la brucelosis .Bol, Méd.Hosp. Inf.." (Mexico), 6, 975, 1956. "Annal Fac. Med.", Lima 42, 69, 1959.

RUIZ-CASTANEDA, M. : Chemotherapy of Brucellosis. "Bull, Org.Mond. Sante (Who)", 16, 443-446, 1959.

RUIZ-CASTANEDA, M. : Comentario a los trabajos de la Mesa Redonda sobre oxitetraciclina insoluble. "Rev.Méd. Hosp.Gen."(Mexico) 27 (2) 85, 1964.

SANTANDER, V ; y MORALES, C.P. : Determinacion experimental de la curva de inhibieion de una nueva tetraciclina d lenta solubilidad sobre el Staphylococcus dorado coagulasa positiva. "Rev. de Invest". (Guadalajara, Mexico) , 4 (1) 1-4, 1964.

SANTANDER, V : HERNANDEZ,J.y HICKS, J. : Algunas caracteristicas fisico-quimicas de la Terramicina de lenta solubilidad. Communition personal. Pre-Publicacion.

SAXENT L. et VAINIO T.- Utilisation de la Fluorescence de la tetracycline pour le reporage de lesions virales in vitro nature 1964 Vol 20 n° 4822 p936.

SCHLACHETZKI - Changes in the symptomatology of haematogenie osteomyelitis. J. Chir. Klin -Gottingen 1968.6/2 (228-238).

SERAFINO X. POUYT..Y. SAID.M.
Aperçu sur la "Maladie osteomyelitique" en pays tropical rev.Chir. Orthop. et zeparat. de l'app. locomot..Tome 54 1968 n°6 pp 5II à 524.

J. SEROR. R.STOPPA. . G.DJILLALI. I. ISSAD. : Aspect de l'ostéomyélite chronique XXI congrés de la Société internationale de chirurgie. Philadelphie. septembre 1965.

SEROR. R. STOPPA. : A propos de 139 cas d'ostéomyélite chronique. "Académie de chirurgie" .8.2.67.

SEROR J.-STOPPA-DJILALI. . Aspects de l'OMC - Bull.Soc.Internat de chirurgie n°I-1962.

SEROR J. RIVESJ. A propos de l'abces central de l'os considerations diagnostiques et therapeutiques Ann. Chir. Avril 1957.

SIERRA ROJAS, L..Y RIVERA, C . : Osteomielitis cronica tratada con terramicina insoluble... Reporte prelimir. "Anales XVI Runion Asc. Invest. Pediat . ", p. 161-179, 1963.

SIERRA ROJAS . L. Antibioticos en osteomielitis.Actualilizaciones en pediatria. "Edic. Méd.Hosp. (Mexico), 63.69, 1962.

.../...

SIERRA ROJAS, O. y FOX ALONSO , A. : Insoluble, Amphoteric, Temramycin in osteomielitis."Reb. de Invest..." (Guedalajara, Mexico) 4, (2), 5-11, 1964.

SIHONIN-SOULE- Contribution à l'étude de la V.S. et de ses variations dans l'O.M.A. de l'enfant these med. Paris Juin 1957.

Simposio sobre "El sistema reticuloendotelial en la terapia antibiotica" Facultad de Medicina de Zaragoza, abril 1967.

SMITH, T. "J. Exp. Med." 29,451,1919.

SPINK,W.W., Y MAGOFFIN,R.L. "J.Lab. and Clin.Med."37,924 ;1951.

STILHART-Osteomyelite et Penicilline These med. Alger 1946.

R. STOPPA.G.DJI LALI ; % As pects radio-clinique de l'ostéomyélite chronique. "Lille chirurgicale". Séance du 10.6.66.

R.STOPPA. G.DJI LALI. Ostéomyélite chronique, affection méconnue. "Semaine des Hôpitaux", 43e A. n° 20-26, avril 1967.P. 1335-1338.

R.STOPPA, G. DJI LALI. Entretien de Bichat. Colloque avec le praticien.1967.

R.STOPPA, G. DJI LALI . Aspect méconnus de l'ostéomyélite chronique. "Presse Médicale", 76 N°8 du 17.2.68. "Atlas de la radiologie clinique" n°46.

R.STOPPA -G.DJILALI. Aspects mal connus de l'O/M.C. -E.M.C. 17.2.1968.

SUIRE - Osteomyelite et Sulfamidotherapie . Thèse med. 1944.

WORMS- L'infection staphylococcique . FLAMMARION EDITEUR.

BRA ROJAS, O. y FOX ALONSO, A. Insoluble, Amphoteric.
ramycin in osteomielitis."Reb. de Invest..." (Guadalajara, Mexico
(2), 5-11, 1964.

ONIN-BOULE- Contribution à l'étude de la V.S. et de ses varia-
ns dans l'O.M.A. de l'enfant these med. Paris Juin 1957.

posio sobre "El sistema reticuloendotelial en la terapia anti-
tica" Facultad de Medicina de Zaragoza. abril 1967.

TH, T. "J. Exp. Med." 29,491,1919.

NK,W.W., Y MAGOFFIN,R.L. "J.Lab. and Clin.Med."37,924 ;1951.

LHART-Osteomyelite et Penicilline These med. Alger 1946.

STOPPA.G.DJI LALL ; " Aspects radio-clinique de l'ostéomyélite
ronique. "Lille chirurgicale". Séance du 10.6.68.

STOPPA. G.DJI LALL. Ostéomyélite chronique, affection méconnue.
maine des Hôpitaux", 43e A. n° 20-26, avril 1967.P. 1335-1338.

STOPPA, G. DJI LALL. Entretien de Richet. Colloque avec le pra-
cien.1967.

STOPPA, G. DJI LALL . Aspect méconnus de l'ostéomyélite chronique
resse Médicale", 76 N°8 du 17.2.68. "Atlas de la radiologie cli-
ique" n°46.

STOPPA -G.DJILALL. Aspects mal connus de l'O.M.C. -E.M.C. 17.2.1

UIRE - Osteomyelite et Sulfamidothérapie . Thèse med. 1944.

ORMS- L'infection staphylococcique . FLAMMARION EDITEUR.